ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 87

TRAITEMENT
DE LA
BRONCHO-PNEUMONIE DU CHIEN
PAR LE
DIGALACTOSIDE 44' DIAMINO DIPHENYL SULFONE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PAUL CAMBOU

né le 16 Octobre 1922, à Périgueux (Dordogne)

JURY
- Président : M. BRUSTIER, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

—

1949

raiten

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 87

TRAITEMENT
DE LA
BRONCHO-PNEUMONIE DU CHIEN
PAR LE
DIGALACTOSIDE 44' DIAMINO DIPHENYL SULFONE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PAUL CAMBOU

né le 16 Octobre 1922, à Périgueux (Dordogne)

JURY
- Président : M. BRUSTIER, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLÉ. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

ASSISTANT

Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A sa très chère mémoire.

A MA MERE

Pour tous ses sacrifices. Témoignage de ma profonde affection.

A MON FRERE ET A SA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont les conseils et la constante bienveillance nous ont été d'une aide si précieuse. Témoignage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Officier de la Légion d'honneur

Hommage respectueux de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE DE TOULOUSE

Hommages respectueux.

Au seuil de ce travail, il nous plaît de remercier M. L. TOURATIER, qui nous en a facilité l'élaboration, et la Maison VETEGIC, pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée.

INTRODUCTION

Parmi les affections qui frappent l'espèce canine, la broncho-pneumonie est certainement la grande responsable de la mort de nombreux animaux. Elle atteint le chien adulte, mais, le plus souvent le jeune chien qui commence la maladie de Carré par cette affection pulmonaire ; celle-ci, par les toxines microbiennes éliminées, détermine la forme intestinale, trop souvent terminée par la forme nerveuse, contre laquelle nous sommes à peu près désarmés. Il nous a donc paru intéressant d'essayer de combattre l'infection pulmonaire de base, avec une thérapeutique anti-infectieuse nouvelle.

Nous connaissons les succès obtenus dans les pneumococcies expérimentales, par les sulfones, voici une dizaine d'années. Seule, la toxicité de ces substances avait retardé leur utilisation, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. A l'heure actuelle, cette toxicité a été supprimée et la chimie des sulfones s'est enrichie de nombreux dérivés, dont le digalactoside PP' diamino-diphényl-sulfone qui fait l'objet de ce travail.

Nos premiers essais thérapeutiques sont encourageants, mais nous laisserons au sens critique de chacun et surtout au recul de temps indispensable, le soin

de juger si cette sulfone est digne de faire partie des traitements courants, définitivement adoptés par le praticien, pour leur efficacité.

Dans notre exposé, nous présenterons d'abord une étude sommaire de la broncho-pneumonie, précédant une étude générale du digalactoside PP' diamino-diphényl-sulfone, appelé « Coccicid ». Nous terminerons par quelques observations recueillies au Service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, ou au cours de la clientèle, et nous essaierons d'en dégager un enseignement pratique.

PREMIERE PARTIE

LA BRONCHO-PNEUMONIE

CHAPITRE PREMIER

A. — Définition.

La broncho-pneumonie est une inflammation du poumon qui frappe les lobules pulmonaires individuellement ou par groupes.

Elle se traduit par l'accumulation dans les alvéoles, d'un exsudat formé de cellules épithéliales desquamées et surtout de leucocytes.

On l'a encore appelée broncho-alvéolite, pneumonie lobulaire, insulaire, catarrhale ou épithéliale.

Suivant les causes, on distingue : la broncho-pneumonie par corps étrangers, la broncho-pneumonie parasitaire, et la broncho-pneumonie infectieuse. Nous limiterons notre étude à cette dernière.

B. — Etiologie.

Avant de considérer les causes elles-mêmes, il convient de faire remarquer que les bronches réalisent une barrière protectrice, grâce aux moyens de défense suivants :

— les cils vibratiles expulsent les microbes,

— les phagocytes attaquent ces derniers et les digèrent,

— la toux rejette les corps étrangers,

— les produits glandulaires neutralisent les gaz irritants qui léseraient la muqueuse. Cette muqueuse peut, à son tour, absorber les liquides qui pourraient atteindre le parenchyme pulmonaire. Ce n'est que dans la mesure ou l'intégrité des bronches sera diminuée par une cause quelconque, que les microbes pourront atteindre le lobule pulmonaire et contribuer à former la broncho-pneumonie.

Les causes de cette affection sont d'une importance inégale, les premières préparent le terrain à l'infection déterminante.

a) *Causes prédisposantes.* — Ces causes sont nombreuses et s'il en est de générales que l'on rencontre dans toutes les affections, d'autres sont spécifiques de la broncho-pneumonie du chien.

En premier lieu, toutes les substances irritantes, gaz, poussières, fumée d'incendie sont à l'origine de lésions bronchiques, créent un état congestif du poumon et

diminuent ainsi ses moyens de défense. La fatigue, le refroidissement surtout ont une telle action que l'on considère la broncho-pneumonie comme une affection saisonnière, sévissant au printemps et en automne, à l'occasion de brusques variations de température. De même, les affections cardiaques qui se compliquent de congestion pulmonaire passive, les inflammations aigües du voisinage, les bronchites mal soignées ou qui évoluent sur un terrain réceptif, chez le jeune le plus souvent. Enfin toutes les maladies générales : tuberculose, stomatite grave, ictère infectieux, toutes les suppurations, les entérites, les métrites, et, plus particulièrement, la maladie de Carré.

La maladie de Carré est une affection contagieuse, inoculable, spéciale aux carnivores, caractérisée par de l'hyperthermie, du catarrhe des muqueuses et surtout des troubles nerveux. Elle est due à un virus filtrable unique qui provoque les diverses localisations de la maladie. L'évolution en est bénigne, mais déjà la porte est ouverte aux germes d'infection secondaire qui donneront les diverses complications, surtout du côté du poumon.

b) *Causes déterminantes.* — Sur la muqueuse congestionnée et privée de ses moyens de défense par les agents précédents, l'infection seule va déclencher la maladie. Les germes sont spécifiques, dans la tuberculose par exemple, ou non spécifiques, et dans ce cas, nous avons affaire à des germes saprophytes des premières voies respiratoires, devenus virulents après abdication des défenses du poumon.

Leur origine est endogène (germes saprophytes devenus virulents) ou exogène ; ils proviennent dans ce cas, par voie sanguine ou lymphatique, d'un processus suppuratif ou inflammatoire évoluant en un point quelconque de l'organisme : abcès, entérite, métrite, etc... Les germes passent dans le sang et provoquent une broncho-pneumonie dite secondaire, métastatique ou embolique.

De nombreux savants se sont attachés à préciser la nature des germes en cause et leur responsabilité dans cette affection. VERGE, résumant ses recherches, note que les germes « *le plus fréquemment rencontrés dans le tractus respiratoire des chiens infectés, sont le colibacille et le streptocoque pyogène. Viennent ensuite le bacille paratyphique B, le bacillus bronchisepticus, les staphylocoques blanc et doré, le bacillus fluorescens liquéfasciens et le protéus vulgaris* ».

Nous verrons par la suite l'action du digalactoside de la 4 4' diamino-diphényl-sulfone, sur l'ensemble de cette flore microbienne et, notamment, sur les germes à Gram +.

CHAPITRE II

A. — Symptomes.

Au début, les symptômes sont souvent cachés par ceux de la maladie primitive, surtout de la bronchite aigüe. On note une respiration rude, une toux sèche, forte, douloureuse, par accès. La dyspnée est légère et les grandes fonctions peu troublées. La sonorité de la poitrine est conservée, avec cependant quelques rôles sonores, secs ou ronflants. La bronchite capillaire qui fait suite, augmente l'intensité de ces symptômes. Du fait de l'obstruction des bronchioles plus étroites par les sécrétions, les signes asphyxiques dominent. La respiration devient rapide, superficielle, soubresautante, le souffle labial apparaît car un jetage important s'écoule des narines ; la dyspnée s'exagère rapidement. L'état général est troublé, la température s'élève à 40-41°. La toux est fréquente, répétée, quinteuse. La percussion est encore normale, mais à l'auscultation on perçoit des râles secs, sibilants, ronflants et muqueux à moyennes et fines bulles.

La broncho-pneumonie apparaît et l'état s'aggrave. La dyspnée devient intense du fait de l'extension des lésions aux lobules. L'animal présente une attitude

caractéristique de cette gêne respiratoire : il reste debout, les membres antérieurs écartés pour dégager la cavité thoracique, les yeux sont anxieux, les ailes du nez battent à coups pressés. La courbe thermique, toujours élevée, présente de grandes oscillations. La toux persiste, fréquente, courte, avortée. Le jetage, séreux au début, puis muqueux, devient muco-purulent avec un pus blanchâtre ou blanc jaunâtre souvent strié de sang.

Cependant les signes physiques ne sont pas en proportion avec les fonctionnels et la gravité de l'état général ; ils sont fugaces, très difficiles à saisir. A la percussion, les foyers de broncho-pneumonie sont tellement réduits que souvent ,il n'existe même pas de submatité ; dans la partie moyenne du poumon, quand les ilôts sont confluents, on peut rencontrer quelques zones de sub-matité, voire de matité. A la périphérie de ces régions, le bruit respiratoire est un peu exagéré.

A l'auscultation, on note des râles bronchiques muqueux, ronflants, sibilants, parfois un souffle tubaire qui est rarement perçu en raison des lésions bronchiques.

B. — Evolution.

L'évolution de la broncho-pneumonie est très irrégulière. Dans certains cas, elle est très rapide ; d'autres fois elle est plus lente, d'allure sub-aigüe, avec des poussées congestives, successives ou séparées par des plateaux, des périodes d'amélioration, pour en arriver à l'envahissement de tout le poumon, après deux à trois semaines.

La mort est la terminaison la plus fréquente. Elle est due à l'asphyxie mécanique, mais le plus souvent à l'intoxication réalisée par les produits microbiens au niveau des alvéoles du poumon. L'animal prostré, présente une dyspnée intense, une toux très faible, sans bruit, seulement marquée par la contracture des muscles abdominaux et une légère secousse du tronc. L'émaciation est rapide et l'animal succombe dans un état de misère physiologique extrême. Parfois, la mort survient par complication de gangrène, d'abcès du poumon ou de pleurésie.

La guérison est exceptionnelle. Elle est annoncée par une diminution d'intensité des signes généraux. La dyspnée se calme, la toux devient plus facile, grasse et expectorante, la température baisse lentement. Cependant la convalescence est longue et les rechutes fréquentes et toujours graves. La guérison est le plus souvent incomplète, l'affection reste à l'état de bronchite chronique.

C. — LÉSIONS.

Les anatomo-pathalogistes distinguent deux formes de lésions dans la broncho-pneumonie : une forme à foyers disséminés dans les poumons, la plus fréquente chez le chien, et une forme pseudo-lobaire.

Dans la première, le foyer lésionnel se présente sous l'aspect d'un noyau de grosseur variable, de teinte rouge lie-de-vin, densifié, et en saillie sur le parenchyme resté sain. A la coupe il apparaît sur la surface de section un muco-pus abondant, s'écoulant des bronchioles.

— Microscopiquement, on aperçoit au centre la bronchiole enflammée, entourée d'une zone hépatisée dans les alvéoles de laquelle il y a de la fibrine, des cellules épithéliales desquamées en « battant de cloche » et des leucocytes. La zone périphérique est congestionnée et ses alvéoles sont remplies de sérosité inflammatoire. Cet ensemble constitue le nodule péribronchique de Charcot.

— Macroscopiquement, ces lésions se traduisent par de la spénisation au début, à laquelle fait suite l'hépatisation rouge. Par la suite, ces éléments sont digérés, il y a suppuration diffuse et c'est le stade d'hépatisation grise ; dans d'autres cas, le tissu hépatisé évolue lentement vers la sclérose du poumon.

Dans la forme pseudo-lobaire, surtout fréquente chez le cheval, il s'agit simplement de foyers identiques mais confluents. Le lobe paraît pris en masse mais le muco-pus s'écoulant des bronchioles permet de la différencier de la pneumonie.

CHAPITRE III

A. — Diagnostic.

Le diagnostic est ordinairement facile. L'attention est surtout attirée par la disproportion entre les symptômes généraux et fonctionnels impressionnants et la discrétion des signes physiques. La courbe thermique avec ses oscillations, la dyspnée intense avec une toux courte et avortée confirment le diagnostic de la broncho-pneumonie fréquente chez le chien.

Nous devons distinguer cette affection de la pneumonie franche ; en principe, cette dernière est très rare chez le chien. D'autre part, son évolution est plus régulière, avec une courbe thermique en plateau, des signes physiques uets habituellement unilatéraux et un souffle tubaire constant.

Plus difficile est la distinction avec la bronchite capillaire, et il faut des foyers de pneumonie volumineux pour donner lieu à des signes stéthacoustiques évidents. Mais ce diagnostic différentiel est peu important parce que la bronchite capillaire se complique très vite de broncho-pneumonie.

B. — Pronostic.

Le pronostic de la broncho-pneumonie est très grave dans tous les cas, parce que la mort est la conclusion fréquente, et que, dans le cas d'une guérison, celle-ci est toujours incomplète du fait des complications.

En effet, c'est une maladie infectieuse et des phénomènes d'auto-intoxication viennent se surajouter aux phénomènes asphyxiques. De plus, l'importance des lésions pulmonaires diminue l'hématose, le cœur doit travailler davantage, il se fatigue, d'où dilatation de l'organe.

L'entérite est une autre complication courante chez le chien, qui déglutit son jetage, ce qui provoque l'infection du tube digestif et aggrave d'autant l'état général.

CHAPITRE IV

A. — Prophylexie.

Il convient d'isoler les malades et de désinfecter les locaux souillés parce que la virulence des germes peut s'exalter par passage et provoquer la maladie directement. De plus, on doit éliminer toutes les causes prédisposantes étudiées dans l'étiologie et surtout le refroidissement et la congestion du poumon.

B. — Traitement.

Le traitement n'est pas seulement médical, en premier lieu, il doit être hygiénique.

On ne saurait trop insister sur l'importance d'une hygiène rationnelle. L'animal sera tenu dans un local aéré, à température douce et protégé des intempéries ; on lui donnera une nourriture alibile, appétissante et peu encombrante.

Le traitement médical comprend diverses indications: on commencera par une révulsion énergique du thorax à la farine de moutarde, ou avec le mélange teinture d'iode-essence de moutarde, qui donnera une dérivation par congestion périphérique ; ne pas oublier des enveloppements chauds consécutifs. Cette thérapeuti-

que, pour ancienne qu'elle soit, n'en a pas moins fait ses preuves et mérite d'être suivie .

Il est recommandé de donner de fréquentes fumigations à base de feuilles d'eucalyptus pour dégager les cavités nasales, et d'administrer les expectorants habituels. Dès que la dyspnée devient inquiétante, il faut stimuler l'organisme par un abcès de fixation et favoriser l'élimination des toxines par des diurétiques. Soutenir et renforcer le cœur par les toni-cardiaques est une indication essentielle pour éviter une stase sanguine au niveau du poumon.

Pour lutter contre l'infection elle-même, on a préconisé successivement les injections sous-cutanées d'oxygène, l'autopyothérapie, etc... A l'heure actuelle, il semble que les meilleurs résultats aient été obtenus avec le sérum polyvalent de LECLAINCHE et VALLÉE. Les sulfamides ont leurs partisans, mais ne sont peut-être pas dépourvus de toxicité pour le rein du chien ; enfin, la pénicilline connaît son heure de succès, légitime du reste. Mais, bien que l'on s'adresse à de petits animaux, notre thérapeutique est souvent subordonnée à des considérations économiques. Toxicité d'une part, prix élevés de l'autre, nous ont amenés à chercher un médicament qui joindrait à une parfaite innocuité, un traitement peu coûteux et efficace. Nous essaierons de démontrer, par quelques essais thérapeutiques, que le digalactoside de la 4 4' diamino-diphényl-sulfone — connu dans le commerce sous le nom de « Coccidid » — se rapproche de ces directives.

DEUXIEME PARTIE

LE DIGALACTOSIDE PP'
DIAMINO-DIPHENYL-SULFONE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE.

En 1937, les travaux de FOURNEAU et de ses élèves en France, de BUTTLE à l'étranger, avaient attiré l'attention sur les vertus thérapeutiques, dans les pneumonies expérimentales de la 44' diamino-diphényl-sulfone. Mais l'activité de ce corps, supérieure à celle de la sulfanilamide était contrebalancée par sa plus grande toxicité, qui le rendait impropre à l'usage. Ne voulant pas perdre le bénéfice de cette grande activité, on a recherché des dérivés qui le conserveraient, tout en assurant une meilleure tolérance du produit.

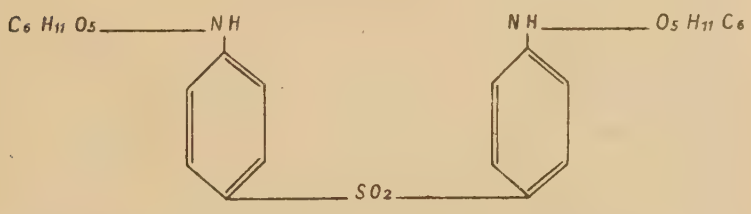
Aux Etats-Unis, des substances de découverte relativement récente, comme la diasone, le promizol, la sul-

phétrone, la promine, ont été essayés dans le traitement de maladies telles que lèpre, et tuberculose, avec des résultats encourageants. En effet, si les bacilles acido-résistants de HANSEN et de KOCH ne sont pas pénétrés par les sulfamides à dissociation acide, il n'en est plus de même avec les composés à dissociation non acide, comme les sulfones. Parmi celles-ci, le digalactoside PP' diamino-diphényl-sulfone a fait l'objet de nos essais thérapeutiques dans la broncho-pneumonie du chien.

CHAPITRE II

Le Digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone.

Le digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone ou « Coccidid » est un dérivé sulfoné correspondant à la formule développée ci-après :



Il existe sous d'autres noms déposés : Tibatine, Eupatine II de Bayer. Ce composé fait partie d'une série de dérivés glucosidiques des sulfamides préparés en vue d'augmenter la tolérance du groupe aminobenzène sulfonamide.

La solution à 40 % que nous avons utilisée est d'un p_H : 6, 8, donc voisine de la neutralité, et se présente sous l'aspect d'un liquide sirupeux. Elle est obtenue par la combinaison du galactose et de la diaminodiphényl-sulfone en milieu alcoolique anhydre à 100° pendant

20 heures. Cette combinaison a fortement transformé les propriétés de la substance de départ et nous obtenons, de ce fait, une solubilité, une résorption et une élimination nettement supérieures.

A. — *Mode d'action - Indications thérapeutiques :*

Le Coccidid se montre d'une grande efficacité dans les affections dues aux cocci à Gram + ; c'est ainsi que son action bactériostalique a été contrôlée in vitro sur les germes suivants :

Pneumocoque (milieu T)	++
Streptocoque pyogène (Bouillon au sérum de cheval)	+++
Streptocoque gourmeux (Bouillon au sérum de cheval)	+++
Staphylocoque doré (Bouillon ordinaire)	++

D'autres travaux sont en cours qui donneront des résultats de laboratoire et préciseront son activité in vitro et in vivo, sur les cocci et les germes Gram —.

De l'expérimentation précédente, découlent ses indications majeures : infections à streptocoques et pneumocoques. Nous signalons également son emploi aux Etats-Unis dans le traitement de la lèpre et de la tuberculose, seul ou en association, par suite de son manque de toxicité et de sa bonne tolérance au cours d'un traitement très prolongé.

B. — *Essais cliniques :*

En médecine humaine, H. KAMMERER indique que ce

corps est très actif contre les infections streptococciques en particulier en cas de septicémie. G. DOMAGK signale ses effets très favorables dans le traitement des pneumonies à pneumocoques ; d'autres auteurs, comme E. KLATTENEGGER et K. HERNUSS, donnent comme indication majeure de son emploi les infections puerpérales graves. MORTHEY enfin préconise son emploi dans la prévention des complications de la scarlatine.

En médecine vétérinaire, les Allemands l'ont employé dans le traitement de la broncho-pneumonie du chien, consécutive à la maladie de Carré. Plus récemment, A. ANDRODIAS, M. ENESCO et L. TOURATIER l'ont expérimenté avec succès, sur des maladies infectieuses déterminées par des germes réputés sensibles au digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone. Nous l'avons utilisé seulement dans la broncho-pneumonie du chien, au cours d'observations, dont nous donnons plus loin les résultats.

C. — *Posologie et voies d'administration :*

L'absence pratique de toxicité du digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone permet de l'utiliser à fortes doses, dès le début du traitement.

Chez les grands animaux, les doses quotidiennes s'échelonnent entre 10 à 20 gr. de principe actif, suivant la gravité des cas ; il est recommandé d'injecter d'emblée par voie intra-veineuse, deux ampoules de 25 cc. en même temps. Chez les petits animaux, les doses quotidiennes varient de 0 gr. 40 à 4 gr., soit 1 à 10 cc. de « Coccicid ». Ce produit peut être administré sans inconvénient par toutes les voies parentérales, malgré

la forte concentration de la solution injectable. Pour notre part, nous n'avons jamais enregistré de mécompte dans le cas d'injection hors de la veine. Par voie sous-cutanée, le liquide a toujours été parfaitement résorbé et nous n'avons pas remarqué d'irritation au point d'injection. La voie musculaire est très sûre également et c'est à cette dernière que vont nos préférences. La neutralité du produit permet en effet son emploi « in vitro » dans un certain nombre de milieux naturels où des dérivés alcalins ne peuvent en aucun cas être introduits, dans la plèvre par exemple. Il y a même intérêt à comprendre dans un traitement de mammite aigüe, une instillation complémentaire dans le quartier malade, après traite complète.

En médecine infantile, l'avantage du Coccicid réside dans le fait de son administration facile, lorsque celle des sulfamides « per os » est impossible, comme chez les nourrissons.

D. — *Associations médicamenteuses :*

Nous connaissons, d'après les expériences de laboratoire, l'activité spécifique du digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone sur les germes Gram +. DOMAGK le compare à celle de la sulfapyridine et du sulfathiazol, et la reconnaît supérieure, à la suite de traitement effectué sur des animaux infectés de façon identique par des streptocoques hémolyiques. Il est certain qu'un produit plus actif dans le cas d'une infection déterminée, se révèlera inférieur dans un autre cas ; de plus, on ne saurait considérer un médicament, quel qu'il soit, comme un remède universel. Nous savons

que les sulfamides, les antibiotiques et les sulfones ont un mode d'action différent sur les germes pathogènes et que leur synergie peut souvent donner de bons résultats. Le praticien aura donc intérêt à administrer en même temps des sulfamides « per os » lorsqu'il le jugera utile, pour soutenir et prolonger l'action de la sulfone. D'autre part, certains succès, récemment obtenus avec les sulfones dans la tuberculose, et en particulier dans la méningite tuberculeuse, par association de sulfones et de streptomycine, semblent également plaider en faveur de l'utilisation de ces produits avec les antibiotiques. Enfin, avec la pénicilline, le digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone sera employé pour seconder son action dans les cas où le microbe traité est partiellement ou intégralement pénicillino-résistant.

Dans le traitement de la lèpre, les actions des chaulmoogrates et des sulfones sur les bacilles de HANSEN sont complémentaires ; ainsi, une combinaison des deux est à même de fournir le traitement le plus effectif et le plus rapide de la lèpre.

Il nous a semblé intéressant de souligner ces associations médicamenteuses, d'une part pour les avoir essayées en ce qui concerne les sulfamides et la pénicilline, d'autre part pour faire ressortir l'activité du « Coccicid » et sa toxicité pratiquement nulle.

E. — *Tolérance :*

Nous avons vu que la soluion de digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone était neutre ; il était donc logique de supposer — ce que nos observations confirment — qu'elle ne donnerait pas d'irritation au point

d'injection. Nous avons pratiqué des injections hypodermiques en différents points du corps chez le chien, et avons obtenu une résorption toujours parfaite. Les essais de tolérance du tissu conjonctif sous-cutané de quelques espèces animales, à l'égard de la solution de 40 %, ont été résumés dans le tableau ci-dessous :

	Quantité injectée en cc.	REGION DE L'INJECTION	OBSERVATIONS
Rat	3 cc. 5	Région dorso-lombaire	Aucune réaction
Chat	5 cc.	Face latérale du thorax	locale ou générale
Chien	10 cc.	idem	idem
Mouton	25 cc.	Inter-ars	idem
Cheval	50 cc.	Face latér. encolure	idem
Bœuf	50 cc.	Rég. rétro-scapulaire	idem

La voie intraveineuse ne présente pas, elle non plus, d'inconvénients ; il nous est arrivé cependant de constater chez deux malades, l'apparition de vomissements dus à l'introduction, dans le torrent circulatoire, d'une forte quantité de solution très concentrée.

Au cours de son élimination, le produit ne donne pas de dérivés insolubles et ne forme ni concrétions rénales ni urolithes, qui constituent une complication assez fréquente de la sulfamidothérapie.

F. — *Toxicité.*

La toxicité du digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone a été étudiée de façon précise sur les rats,

par M. MONTAGNE, aux laboratoires de « L'Equilibre Biologique » à Commentry. Par différentes voies d'administration et à des doses croissantes, uniques ou répétées, l'expérimentateur a démontré que le « Coccicid » ne déterminait aucun phénomène toxique. Seulement à de très fortes doses correspondant à 2 gr. par kilog chez le rat, il a observé à l'autopsie de ces animaux sacrifiés, une légère anémie et une grosseur anormale de la rate.

Cependant, des essais dans les conditions du laboratoire, effectuées sur des rats, ne sont pas forcément valables pour le chien. C'est pourquoi nous avons commencé nos observations avec une certaine prudence, en utilisant les doses quotidiennes préconisées, soit 10 cc. de la solution à 40 %. Nous sommes arrivés rapidement à doubler cette dos cet même à traiter des malades, pendant une semaine ou davantage, sans noter aucun phénomène toxique. Nous pouvons donc conclure à la toxicité pratiquement nulle du Coccidid.

TROISIEME PARTIE

ESSAIS THERAPEUTIQUES

Dans les expérimentations poursuivies au Service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, ou au cours de la clientèle, le digalactoside diamino-diphényl-sulfone, nous a servi de traitement de base contre l'infection dans la broncho-pneumonie du chien; en même temps, nous nous sommes entourés des précautions et soins habituels, tels que révulsion du thorax, fumigations, toujours efficaces.

Nous l'avons utilisé par voie sous-cutanée, intramusculaire, endoveineuse et le plus souvent en association avec les sulfamides ou la pénicilline. Du reste, il nous a été donné d'essayer le Coccidid après les résultats négatifs de ces deux thérapeutiques.

Nous avons employé au début, la dose quotidienne de 10 cc de la solution à 40 % et l'avons augmentée par la suite.

Enfin, nous avons choisi parmi nos observations, celles qui nous paraissent le plus aptes à donner une idée précise du traitement de la broncho-pneumonie du chien par cette sulfone.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Chien berger allemand, 7 mois.

L'animal est très abattu depuis plusieurs jours, avec une hyperthermie accusée : 41°. Un jetage muco-purulent strié de sang s'écoule des narines. La respiration est accélérée, dyspnéique ; on note une toux sèche, courte, douloureuse. A l'auscultation, on entend une respiration rude avec quelques râles bronchiques ; la sonorité est conservée des deux côtés du thorax. Le cœur est accéléré, mais bien frappé.

Ce chien a déjà été traité pendant une semaine à la pénicilline, à doses croissantes, jusqu'à 300.000 U.O. par jour ; après une amélioration, on enregistre une nouvelle aggravation avec poussée thermique atteignant 41°. Nous pratiquons une injection de 10 cc. de Coccicid dans la veine pendant trois jours consécutifs. La température diminue progressivement jusqu'à 39°. Le troisième jour, l'animal respire avec plus de facilité, mais le cœur est mal frappé et accéléré ; en conséquence, nous injectons 10 cc. d'huile éthéro-camphrée. L'amélioration se poursuit et une semaine après le début de notre traitement de 30 cc. de coccicid répartis en trois jours, la respiration est plus aisée, la température stationne autour de 38°6. L'appétit est revenu, l'état est satisfaisant et l'animal quitte les hôpitaux complètement guéri.

OBSERVATION II

Chien commun, fauve, 2 ans.

L'animal a été amputé du membre antérieur droit à la

suite de plaies suppurées de l'articulation métacarpo-phalangienne et de paralysie du radial.

Quinze jours après l'opération, il présente une respiration rude et accélérée avec une brusque hyperthermie 39°8 ; le jetage est assez abondant. A l'auscultation, la respiration est rude et on perçoit quelques râles ronflants au niveau de la partie moyenne de la poitrine. La percussion est normale.

Nous pratiquons une injection intraveineuse de 10 cc. de coccicid, en même temps qu'une friction sinapisée sur la cage thoracique et des fumigations à l'eucalyptus. Le lendemain apporte un léger mieux, la respiration est moins accélérée, la température 39°2 ; nous injectons de nouveau 10 cc. de coccicid. L'état général s'améliore considérablement le jour suivant, la température descend à 38°8, aussi, décidons-nous de cesser le traitement. Le pansement de la plaie opératoire est changé et l'animal, laissé au repos, pendant quelques jours, s'achemine vers la guérison.

OBSERVATION III

Chienne griffon courant, blanc et marron, 28 mois.

L'animal a déjà été soigné pour angine et présente une légère sensibilité de la gorge avec une réaction ganglionnaire moyenne. La température est de 39°7. Le jetage mucopurulent est abondant. A l'auscultation, on entend une respiration rude ; la percussion est normale ; on porte le diagnostic de broncho-pneumonie.

Nous injectons 10 cc. de coccicid par la voie intra-musculaire. Le lendemain, aucune amélioration, nous continuons notre traitement. A l'auscultation on note une expiration très pénible et des râles humides nombreux. L'animal est très abattu le troisième jour, et nous décidons de pratiquer un abcès de fixation, tout en poursuivant les injections quotidiennes de coccicid : 10 cc. Quatre jours après, on débride largement l'abcès, l'animal paraît soulagé, le jetage devient séreux et la respiration un peu moins pénible : nous arrêtons toute médication.

Cet état, stationnaire s'améliore lentement et le propriétaire vient chercher son animal guéri.

OBSERVATION IV

Chienne berger allemand, fauve, 5 mois.

L'animal nous est présenté après un traitement négatif d'une semaine avec des doses quotidiennes de 6 cc. d'aspergilline. On note une respiration dyspnéique, une température de 40° ; la toux est courte, avortée, douloureuse . il existe un souffle labial accusé. A l'auscultation on perçoit un bruit respiratoire affaibli et quelques râles sibilants. La percussion révèle une légère submatité à gauche et provoque une toux courte et douloureuse.

Nous injectons aussitôt 10 cc. de coccicid pendant quatre jours consécutifs mais l'animal est de plus en plus abattu, n'a aucun appétit et nous le trouvons mort le matin du cinquième jour.

A l'autopsie, nous trouvons : une zone d'hépatisation rouge au niveau des deux lobes apicaux, une zone d'hépatisation grise au niveau du lobe cardiaque gauche. La coupe du poumon libère du muco-pus. Le cœur est cuit, le foie congestionné présente des lésions d'hépatite insulaire nécrosante. En plus des lésions de néphrite aigüe, on remarque une rate réactionnelle, légèrement hypertrophiée.

OBSERVATION V

Chienne race commune, 11 mois.

On nous présente un animal très abattu, la température est de 41°. La respiration accélérée est pénible et un jetage muco-purulent s'écoule des narines. A l'auscultation, on entend une respiration soufflante des deux côtés de la poitrine et des râles muqueux. La percussion est normale. L'animal a été soigné pndant trois jours par son propriétaire avec la thiazomide, 6 comprimés par jour ; ce traitement n'a donné aucun résultat. Nous commençons une série d'injections quotidiennes de 10 cc. de coccicid dans la veine et ordonnons en même temps des fumigations fréquentes. Deux jours après, l'animal présente une amélioration très nette, la température est encore de 39°5, mais il mange un peu et la respiration est moins rude. Nous pratiquons une troisième injection et le propriétaire doit revenir seulement deux jours après.

Nous n'avons pas revu l'animal, et nous pensons pouvoir conclure à une guérison complète.

OBSERVATION VI

Chien setter irlandais, 8 mois.

L'animal, atteint de la maladie de Carré, a présenté d'abord de la conjonctivite puis une angine avec adénite sous maxillaire et préscapulaire. La fièvre est toujours restée au moins à 40°, malgré un traitement à la pénicilline. Dix jours après le début de cette affection, nous trouvons un chien très abattu, la température est 40°8. La dyspnée intense, la toux fréquente, le jetage muco-purulent et les signes stéthacoustiques nous conduisent au diagnostic de la bronchopneumonie.

Nous faisons une première injection de 10 cc. dans la veine, plus 40 cc. de sérum glucosé en sous-cutané. Le jour suivant, la température baisse à 40°2, mais l'état général est très mauvais, l'appétit nul. Nous injectons de nouveau 10 cc. de coccicid par voie veineuse ; le traitement est complété par une injection de 30 cc. de sérum glucosé et une autre de 10 cc. d'huile éthéro-camphrée. L'animal meurt dans l'après-midi.

A l'autopsie, le poumon présente de l'œdème, de l'hépatisation rouge des lobes cardiaques et de l'hépatisation grise du lobe apical gauche. Sur le cœur, nous relevons des lésions d'endocardite chronique valvulaire. Le foie est congestionné et le rein atteint de néphrite aigüe.

OBSERVATION VII

Chien berger allemand, 18 mois.

On nous présente un animal abattu dont la température est 40°2, la respiration est rude, accélérée, discordante. Si la percussion reste normale, l'auscultation révèle une respiration sibilante avec des râles muqueux ; le diagnostic de bronchite capillaire est posé.

Nous commençons le traitement par une injection intraveineuse de 10 cc. de coccicid et un abcès de fixation ; nous poursuivons les injections pendant trois jours au bout desquels la respiration s'est améliorée, mais le chien ne mange

toujours pas : on lui injecte chaque jour 40 cc. de sérum glucosé. L'abcès de fixation est ouvert. Cependant la respiration devient plus accélérée, soufflante, courte ; à l'auscultation on note une expiration très pénible et des râles crépitants ; la broncho-pneumonie succède à la bronchite capillaire. Nous reprenons le traitement au coccicid, que nous allons continuer pendant huit jours consécutifs, à la dose quotidienne de 10 cc. par voie intra-veineuse puis par voie intra-musculaire.

Pendant cette semaine, l'état général s'améliore légèrement, la température présente quelques oscillations, l'auscultation révèle une respiration rude, avec des râles sibilants, à gauche surtout. Le cœur est très rapide et nous le soutenons par des injections de 5 cc. d'huile éthéro-camphrée tous les deux jours.

Le propriétaire nous a considérablement facilité le traitement par ses petits soins constants, grâce auxquels l'animal est hors de danger, bien que très affaibli. Nous l'avons revu huit mois après, il est en bonne santé.

OBSERVATION VII

Chien cocker noir, 10 mois.

L'animal, atteint de la maladie de Carré, a présenté une entérite violente que le ganidan a pu arrêter. Il nous est conduit, alors qu'apparaissent les symptômes de la broncho-pneumonie. La température est 40°5, accompagnée d'une dyspnée intense, d'une toux fréquente, avortée, et d'un jetage muco-purulent. L'auscultation révèle une respiration rude, avec des râles muqueux ; la percussion reste normale.

Nous injectons 10 cc. de coccicid par voie intra-musculaire, pendant trois jours consécutifs. A la fin du deuxième jour de traitement, on observe une nette amélioration qui se poursuit les jours suivants. Nous arrêtons le traitement et attendons que l'animal soit complètement guéri pour en aviser son propriétaire.

OBSERVATION IX

Chien caniche marron, 12 mois.

L'animal présenté est en pleine évolution de la broncho-

pneumonie. La température est de 39°8, et il est très abattu. La respiration est dyspnéique avec un souffle labial marqué, le jetage muco-purulent est très abondant. A l'auscultation, on perçoit des râles sibilants et muqueux. Il présente en même temps une conjonctivite qui sera soignée par le neutralibour.

Nous commençons les injections de 10 cc. de coccicid par la voie veineuse ; l'animal présente un vomissement à la suite de cette première injection et les jours suivants, nous utilisons la voie intra-musculaire. Le traitement dure six jours à raison de 10 cc. de coccicid par jour ; à la fin de ce temps les signes de rémission apparaissent et l'animal laissé au repos est cliniquement guéri.

OBSERVATION X

Chien fox à poil ras, 4 mois.

L'animal a présenté une diarrhée persistante malgré l'administration de talidine. Il nous est amené, alors qu'il présente des symptômes de broncho-pneumonie. Température à 40°3, prostration extrême, dyspnée intense, toux fréquente avec jetage muco-purulent. L'auscultation révèle une respiration soufflante avec de nombreux râles humides.

Nous injectons 5 cc. de coccicid par voie sous-cutanée . en même temps le traitement à la talidine est poursuivi. Le lendemain, nous recommençons, mais l'animal ne réagit plus et le troisième jour, nous le trouvons mort.

A l'autopsie, nous trouvons un poumon avec des petits foyers d'emphysème bulleux disséminés et de l'œdème aigü. L'estomac présente des lésions de gastrite aigüe avec exulcérations et sang en nature ; l'intestin atteint d'entérite aigüe, contient également du sang.

OBSERVATION XI

Chien berger allemand, 11 mois.

L'animal a présenté un début de forme nerveuse de la maladie de Carré, dont il a conservé des contractions cloniques de deux membres, en diagonale. Il est maintenant atteint de broncho-pneumonie, avec une température de 40°5

et présente un état cachectique et tous les symptômes de cette affection. Le propriétaire tient beaucoup à son animal et nous décidons de le traiter, malgré la forme nerveuse.

Nous pratiquons une injection de 10 cc. de coccicid par voie sous-cutanée pendant six jours ; en même temps, nous lui faisons 40 cc. de sérum glucosé.

Le cinquième jour, l'animal présente un mieux très net et la température est tombée à 38°8 pour s'y maintenir. Le chien mange un peu, mais il nous semble que les contractions des membres s'amplifie. Nous n'avons pas revu cet animal, guéri de sa broncho-pneumonie.

OBSERVATION XII

Chien épagneul breton, 11 mois.

L'animal a été traité pour angine, puis cette affection a évolué vers la bronchite capillaire avec température de 39°8, respiration accélérée, jetage muco-purulent abondant, souffle labial accusé, toux petite et sèche. A l'auscultation, on note une respiration rude avec quelques râles sous-crépitants à droite.

Nous pratiquons une injection intra-veineuse de 10 cc. de coccicid et nous observons un vomissement immédiat. Les deux jours suivants, bien que poursuivant nos injections dans la veine, mais très lentement, on ne note rien de semblable. La température a dimnué le deuxième jour et nous constatons que l'animal a été rapidement guéri.

OBSERVATION XIII

Chienne berger allemand, 8 mois.

L'animal est abattu depuis quelques jours et présente les formes intestinale et pulmonaire de la maladie de Carré. L'examen révèle une température de 40°4, une respiration rude avec quelques râles sous-crépitants.

On traite l'entérite par la talidine, à raison de six comprimés par jour. De plus, nous injectons immédiatement 10 cc. de coccicid dans le muscle.

L'animal est ainsi traité pendant cinq jours, sans présen-

ter d'amélioration bien sensible ; au contraire, on note une évolution de la forme nerveuse de la maladie du jeune âge, avec crises épileptiformes. Nous revoyons le propriétaire quelques jours après qui nous apprend que son animal est mort.

OBSERVATION XIV

Chien Groenendal, 9 mois.

Le propriétaire nous amène son animal très abattu, la température oscille autour de 40°, jetage abondant, respiration très pénible, toux fréquente et quinteuse, rien ne manque des symptômes fonctionnels de la broncho-pneumonie. Ce tableau clinique est complété par l'auscultation qui révèle des râles sibilants et crépitants. A la percussion, on note une légère sub-matité à gauche.

Nous employons le coccicid à raison de 10 cc. par voie intra-veineuse pendant cinq jours consécutifs. Dès le troisième jour, une légère amélioration se manifeste, mais nous jugeons prudent de continuer le traitement, abandonné seulement après l'injection totale de 50 cc. La température baisse, l'état général est bien meilleur, l'animal est guéri en une semaine.

OBSERVATION XV

Chien berger allemand, 17 mois.

L'animal a présenté les prodromes de la maladie de Carré ; toux légère, conjonctivite et malgré l'injection de sérum homologue, la broncho-pneumonie se déclare bientôt. La température est de 40°8, la respiration est dyspnéique, le jetage muco-purulent abondant et on note un souffle labial. L'auscultation révèle une respiration rude avec des râles muqueux ; la percussion est normale.

Nous ordonnons une révulsion sinapisée sur la poitrine et de nombreuses fumigations de feuilles d'eucalyptus dans la journée. Nous pratiquons une injection de 10 cc. de coccicid, par voie intra-musculaire, pendant trois jours. On obtient une chute de température dès le deuxième jour et le lendemain l'état de l'animal satisfaisant, nous décide à arrêter notre traitement. La guérison rapide est complète.

CONCLUSION

D'après les observations précédentes, nous pouvons constater que le traitement de la broncho-pneumonie du chien par le digalactoside de la 44' diamino-diphényl-sulfone, s'est avéré positif dans des proportions intéressantes.

Nous croyons nécessaire cependant de préciser les différents points de cette thérapeutique :

1° Agir dès que possible, avec la dose quotidienne minumum de 10 cc. de coccicid, injecté par voie intra-veineuse ou intra-musculaire.

2° Associer en même temps les soins habituels : révulsion sinapisée de la poitrine, fumigations fréquentes, soutenir le cœur en cas de défaillance.

3° Répéter les injections quotidiennes de 10 cc. de coccicid jusqu'aux premiers signes de rémission de la maladie : baisse de température, respiration plus facile, amélioration de l'état général.

4° En cas d'échec, utiliser en même temps : la pénicilline à la dose de 200.000 U.O. par jour, parce que cet antibiotique a donné de bons résultats dans une telle association.

Nous tenons à souligner que le coccicid n'a eu aucune influence sur l'évolution de la forme nerveuse de la maladie de Carré, chez des sujets atteints également de la forme pulmonaire.

Nous pensons que le digalactoside 44' diamino-diphényl-sulfone est à retenir comme un des meilleurs traitements actuels de la broncho-pneumonie du chien, à cause de son efficacité et de son innocuité parfaite.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,*

DARRASPEN.

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

P. PONS.

Vu, le Président de Thèse :

BRUSTIER.

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 7 Décembre 1949,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

A. ANDRODIAS, M. ENESCO, L. TOURATIER. — Essais de traitement de quelques états infectieux des bovidés par le Digalactoside PP' Diamino-Diphényl-Sulfone.

CARION. — Contribution à l'étude de la microflore de sortie dans la maladie de Carré. (*Thèse Alfort* 1939).

DARRASPEN. — *Cours magistral* 1947-1948.

DOMAGK. — *Chimiothérapie des infections bactériennes*, 1942.

FAGET G.H. et ERICKSON P.T. — *Journ. of. Am. Med. Ass.* 1948, 136, 451-6.

FREEDLANDER et FRENCHI. — *American Review of Tuberculosis*, 1947, 56, p. 360.

LEBEAU et COURTOIS. — *Pharmacie clinique* 1946, T. III.

MORTHEY. — *The Sulfonamids and allied Compounds*, 1948.

ROGER. — Pénicillinothérapie de la broncho-pneumonie du chien. (*Thèse Toulouse* 1949).

ROGERS L. — *The Lancet*, 1948, 17-515-7.

VERGE. — Recherches sur la microflore du poumon dans les formes pulmonaires de la maladie de Carré. (*Rec. Vét.* février 1932).

WAKSMAN S.A. — *Journ. of Am. Med. Ass.* 1947, 135-478-85.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE. — La broncho pneumonie .. 13

I. — *Définition - Etiologie* 13

II. — *Symptômes - Evolution - Lésions* 17

III. — *Diagnostic - Pronostic* 21

IV. — *Traitement* 23

DEUXIEME PARTIE. — Le digalactoside PP' diamino diphényl sulfone 25

I. — *Historique* 25

II. — *Le coccicid* 27

Mode d'action - Indications thérapeutiques.

Essais cliniques.

Posologie et voies d'administration.

Associations médicamenteuses.

Tolérance.

Toxicité.

TROISIEME PARTIE. — Essais thérapeutiques .. 35

OBSERVATIONS 37

CONCLUSION 45

BIBLIOGRAPHIE 47